



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 340 241**

⑫ Número de solicitud: 200801479

⑮ Int. Cl.:
C07C 43/215 (2006.01)
C08F 220/06 (2006.01)
A61F 2/16 (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **21.05.2008**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2010**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
31.05.2010

⑰ Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)**
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES

⑱ Inventor/es: **Rojo del Olmo, Luis;**
Parra Ruiz, Francisco Jesús;
Vázquez Lasa, Blanca y
San Román del Barrio, Julio

⑲ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

⑳ Título: **Copolímeros acrílicos hidrófilos derivados de eugenol, preparación, caracterización y su uso como lentes oftálmicas.**

㉑ Resumen:
Copolímeros acrílicos hidrófilos derivados de eugenol, preparación, caracterización y su uso como lentes oftálmicas. La presente invención describe la síntesis de copolímeros hidrófilos a partir de monómeros acrílicos derivados de Eugenol y monómeros acrílicos hidrófilos, así como su aplicación en el desarrollo de lentes oftálmicas, y particularmente de lentes intraoculares (LIO), acrílicas y flexibles, que se pueden insertar a través de pequeñas incisiones. Estos sistemas presentan un elevado índice de refracción, por tanto las lentes intraoculares moldeadas a partir de ellos se pueden hacer más delgadas o reducir su diámetro con relación a las lentes intraoculares flexibles conocidas, permitiendo disminuir la incisión necesaria para la implantación de la misma. Además, estos sistemas presentan propiedades antisépticas provenientes de la molécula de Eugenol anclada químicamente a las cadenas macromoleculares.

ES 2 340 241 A1

DESCRIPCIÓN

Copolímeros acrílicos hidrófilos derivados de eugenol, preparación, caracterización y su uso como lentes oftálmicas.

Sector de la técnica

Esta invención se enmarca dentro de la preparación de formulaciones adecuadas para su uso en lentes oftálmicas, particularmente para la fabricación de lentes intraoculares (LIO) que se utilizan en cirugía mínimamente invasiva para el tratamiento de cataratas.

Estado de la técnica

La cirugía de cataratas consiste en la eliminación del cristalino cuando éste se vuelve parcialmente opaco o pierde flexibilidad con la edad y es una de las operaciones más comunes en los países desarrollados en personas mayores de 65 años, operación que habitualmente se combina con la implantación de lentes intraoculares (LIO). La implantación de la lente permite restablecer las capacidades refractivas del ojo.

Las primeras lentes intraoculares se implantaron en un ojo humano en el año 1949 en Estados Unidos por el oftalmólogo británico Harold Ridley y eran lentes rígidas de poli(metacrilato de metilo) (PMMA). Desde finales de los años 70, cuando la implantación de estas lentes se perfeccionó debido a una mejora en la tecnología, se puede decir que aproximadamente se han implantado unos 10 millones de LIO de PMMA en todo el mundo.

Desde los comienzos de la implantación de lentes intraoculares (LIO) se ha producido un desarrollo paralelo entre los diferentes materiales empleados y la técnica y tecnología quirúrgicas. Así, el desarrollo de materiales blandos y flexibles ha hecho posible la utilización de técnicas de cirugía ocular de mínima invasión, lo que ha hecho posible retirar y sustituir las lentes naturales dañadas a través de incisiones tan pequeñas como 2-3 mm en comparación con los primeros métodos empleados en los que se necesitaba realizar incisiones de 9-10 mm. Debido a que la cirugía con pequeñas incisiones (cirugía de mínima invasión) es menos traumática para los pacientes y disminuye las complicaciones y el tiempo de curación, esta técnica se ha convertido en la favorita para los cirujanos oftalmólogos.

En cuanto a los materiales empleados en la fabricación de lentes deformables se han desarrollado dos tipos principales: lentes a base de elastómeros de silicona y lentes a base de polímeros acrílicos flexibles. En este último tipo, las lentes tienen como componente mayoritario el poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (PHEMA) que aporta hidrofilia y características de hidrogel, y un comonomero que contiene una cadena lateral larga que le confiere flexibilidad. La composición del hidrogel debe de ser tal que cumpla una serie de requisitos como son, un adecuado contenido en agua, que sea transparente e incoloro, que tenga un alto índice de refracción y que éste se mantenga en el tiempo, propiedades que dependen únicamente del material del que están hechas las lentes. Puesto que la mayoría de los hidrogeles son copolímeros, la selección de los comonomeros es esencial para tener unas prestaciones adecuadas. Por ejemplo, la utilización de comonomeros hidrófobos reduce la cantidad de agua que puede absorber el hidrogel lo que puede causar separación de microfases una vez implantada la lente y volverse parcialmente translúcida. En cambio la utilización de comonomeros hidrófilos tiene ventajas sobre los anteriores en cuanto al contenido en agua que puede absorber la lente y la transparencia de la misma.

Para que un polímero pueda ser implantado como lente intraocular debe tener al menos un contenido en agua del 20-25%, cantidad mínima de agua con la cual no se producirá la adhesión de células epiteliales en la superficie de la lente, aunque materiales con un menor contenido en agua son aptos para ser utilizados como lentes intraoculares fáquicas, aquellas que se colocan entre la córnea y por encima del iris, ya que en este caso la lente no estará expuesta a células epiteliales.

Un aspecto importante a tener en cuenta es el índice de refracción de la lente. Se ha encontrado que para corregir defectos oculares de más de 25 dioptrías con lentes de 6 mm los hidrogeles poliméricos deben tener índices de refracción de al menos 1,53 en estado seco. El índice de refracción en el interior del ojo es de 1,33 y cualquier incremento en su valor en el rango de centésimas, se puede traducir en una apreciable disminución en el grosor de la nueva lente, por lo que la incisión necesaria para implantarla disminuye, esto es, cada centésima de aumento en el índice de refracción disminuye un 5% el grosor del centro de la lente. Debido a que el índice de refracción del ojo es 1,33, la adición de agua a un polímero o copolímero acrílico disminuye el índice de refracción del mismo en comparación con su estado deshidratado. Por esta razón el índice de refracción de un polímero es inversamente proporcional al contenido en agua del mismo, hecho que hace que para maximizar el contenido en agua y el índice de refracción de los hidrogeles se combinen comonomeros hidrófilos con comonomeros de alto índice de refracción, sean hidrófilos o no. Monómeros que contienen grupos aromáticos, átomos de azufre y halógenos dan lugar a polímeros con un alto índice de refracción.

Ejemplos de comonomeros hidrófobos de alto índice de refracción que se han utilizado en la preparación de lentes intraoculares son metacrilatos con grupos aromáticos (Patente estadounidense nº 5693095) que dan lugar a copolímeros con un índice de refracción de 1,53 en estado hidratado o metacrilatos con grupos etenilaromáticos (Patente estadounidense nº 2007010883) que dan lugar a copolímeros con un índice de refracción de 1,52 a 1,55 una vez hidratado. También se han empleado comonomeros hidrófobos aromáticos derivados de anilina, bencilamina, fenol,

fenilmetanol, feniletanol, naftol, bencilmercaptano y feniletilmercaptano (Patente estadounidense nº 2002037984) que dan lugar a copolímeros con un índice de refracción de 1,46 a 1,52 en estado seco, así como comonómeros hidrófobos derivados del fenol y del tiofenol (Patente WO 2007062864) y los derivados del fenoxietanol y del tiofenoxietanol (Patente WO 2007094664).

Ejemplos de comonómeros hidrófilos de alto índice de refracción que se han utilizado en la preparación de lentes intraoculares blandas son los derivados del feniletanol funcionalizado en la posición para del anillo aromático (Patente WO 2006130402), los derivados de *N*-bencil-*N*-metilacrilamida (Patente estadounidense nº 5717049) que dan lugar a copolímeros que tienen un índice de refracción de 1,42 a 1,49 en estado hidratado. En la patente estadounidense nº 5480950 se describe la utilización de comonómeros hidrófilos de *N*-vinilpirrolidona y 2, 3, o 4-vinilpiridina junto con ésteres diacrílicos, que dan lugar a copolímeros que tienen un índice de refracción de 1.42 a 1.49 en estado hidratado, y en la patente estadounidense nº 5439950 la utilización de comonómeros vinílicos hidrófilos de heterociclos tales como 4,6-divinilpirimidina, 2,5-divinilpirazina, 1,4 y 1,5-divinilimidazol que dan copolímeros que tienen un índice de refracción de 1.40 a 1.60 en estado hidratado.

Descripción de la invención

Descripción breve

Un aspecto de la presente invención lo constituye un copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol, que comprende un monómero o mezclas de monómeros acrílicos derivados de Eugenol, como son el metacrilato de Eugenilo (EgMA) y el metacrilato de etoxieugenilo (EEgMA) y un monómero o mezclas de monómeros hidrófilos acrílicos.

Un aspecto preferente de la presente invención lo constituye el copolímero de la invención sintetizado en presencia de un agente de entrecruzamiento, como son los dimetacrilatos o diacrilatos de etilenglicol de diferente longitud de cadena.

Otro aspecto preferente de la invención lo constituye un copolímero de la invención que incluye una cierta cantidad de un agente de absorción UV, como benzofenonas sustituidas y benzotriazoles.

Otro aspecto de la invención lo constituye el procedimiento de obtención del copolímero de la invención.

Otro aspecto de la presente invención es el uso del copolímero de la invención para la elaboración de lentes oftálmicas intraoculares.

Descripción detallada

La presente invención está relacionada con la síntesis de copolímeros hidrófilos a partir de monómeros acrílicos derivados de Eugenol (Patente española nº P200600347: Rojo L, Vázquez B, San Román J, Deb S. 2006. "*Monómeros y polímeros acrílicos derivados de eugenol, formulaciones y composiciones que los contienen y sus aplicaciones biomédicas*") y monómeros acrílicos hidrófilos y su uso en la preparación de lentes intraoculares acrílicas flexibles.

Estos sistemas presentan las siguientes características:

1.- Estos sistemas presentan un elevado índice de refracción, por tanto las lentes intraoculares moldeadas a partir de ellos se pueden hacer más delgadas o reducir su diámetro con relación a las lentes intraoculares flexibles conocidas, permitiendo disminuir la incisión necesaria para la implantación de la misma.

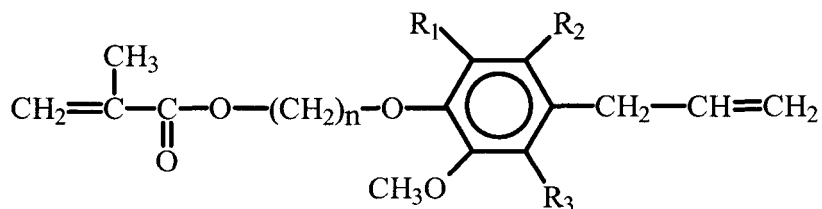
2.- Los monómeros derivados de Eugenol, donde el resto de Eugenol está anclado químicamente a las cadenas macromoleculares, absorben en la zona UV (250-325 nm), con lo que podrían actuar como filtros de luz UV-B.

3.- Los copolímeros acrílicos hidrófilos derivados de Eugenol presentan propiedades bactericidas provenientes de la molécula de Eugenol anclada químicamente a las cadenas macromoleculares, reduciendo notablemente la deposición de microorganismos sobre su superficie.

Así, un aspecto de la presente invención lo constituye un copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol, en adelante copolímero de la invención, que comprende un monómero o mezclas de monómeros acrílicos derivados de Eugenol y un monómero o mezclas de monómeros hidrófilos acrílicos. En esa mezcla de monómeros puede añadirse un agente entrecruzante.

ES 2 340 241 A1

Los monómeros acrílicos derivados de Eugenol utilizados en la presente invención se preparan en parte, según se describe en la patente (Patente española nº P200600347 L. Rojo, B. Vázquez, J. San Román, S. Deb. 2006. “*Monómeros y polímeros acrílicos derivados de Eugenol, formulaciones y composiciones que los contienen y sus aplicaciones biomédicas*”) y se recogen en la fórmula general (I):



donde:

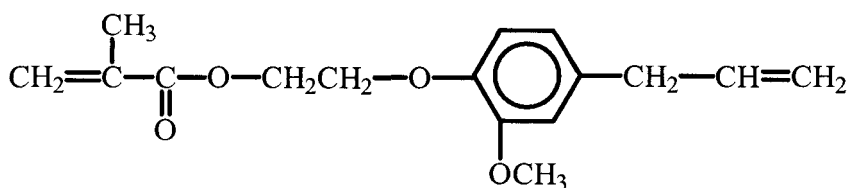
n es 1, 2, 6 ó 11

R₁, R₂ y R₃ es un hidrógeno o un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o tert-butilo.

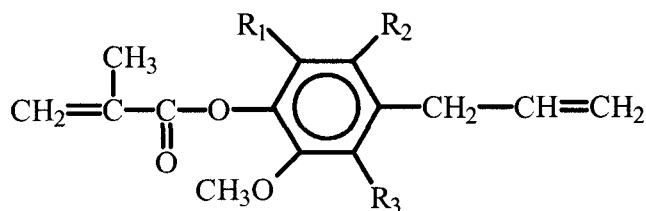
Un aspecto preferente de la invención es el uso como monómero acrílico derivado de Eugenol, del metacrilato de etoxieugenilo (EEgMA), donde:

n=2

R₁, R₂ y R₃ es un hidrógeno



La fórmula general (I) puede agrupar varias familias de compuestos. Así un monómero acrílico derivado de Eugenol puede estar incluido en la fórmula general la que se obtiene de la fórmula general (I) donde se suprime el segmento $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$:

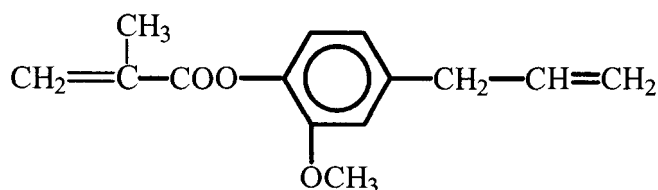


donde:

R₁, R₂ y R₃ es un hidrógeno o un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o tert-butilo.

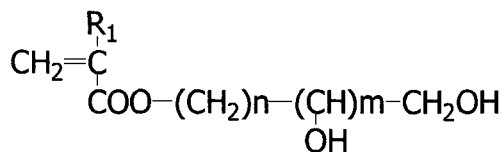
Un aspecto preferente de la presente invención es el uso como monómero acrílico derivado de Eugenol, del metacrilato de Eugenilo (EgMA), donde:

R₁, R₂ y R₃ es un hidrógeno.,



ES 2 340 241 A1

Un aspecto preferente de la presente invención es el uso como monómeros hidrófilos acrílicos de acrilatos y metacrilatos de N-hidroxialquilo de fórmula general (II) y mezclas de los mismos.



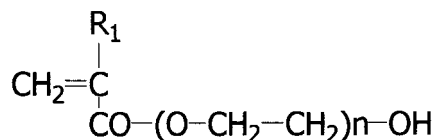
donde:

n es de 0 a 4.

m es de 0 a 1

R₁ es un hidrógeno o un radical metilo.

y de acrilatos o metacrilatos de polietilenglicol de fórmula general (III) y mezclas de los mismos:

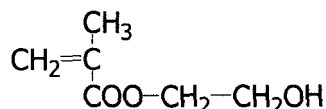


donde:

n es de 1 a 12.

R₁ es un hidrógeno o un radical metilo.

Así, un aspecto más preferente de la presente invención es el uso como monómero acrílico hidrófilo, del metacrilato de 2-hidroxietilo- (HEMA) en el que m=0, n=1 y R=radical metilo de la fórmula general (II).



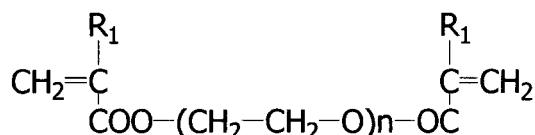
Un aspecto preferente de la invención es que el copolímero acrílico hidrófilo está formado por un copolímero de metacrilato de eugenilo-metacrilato de 2-hidroxietilo (EgMA/HEMA).

Otro aspecto preferente de la presente invención es que el copolímero de la invención está formado por un copolímero de metacrilato de etoxieugenilo-metacrilato de 2-hidroxietilo (EEgMA/HEMA).

Otro aspecto preferente de la presente invención lo constituye el copolímero de la invención sintetizado en presencia de un agente de entrecruzamiento. Un agente de entrecruzamiento es una molécula multifuncional que al estar presente en una reacción de polimerización da lugar a la obtención de redes tridimensionales, donde las macromoléculas están unidas por enlaces covalentes formando moléculas infinitamente grandes.

Los agentes de entrecruzamiento adecuados para su uso en la preparación del copolímero de la invención incluyen compuestos insaturados con grupos etilénicos terminales que tienen más de un grupo insaturado.

Por tanto, un aspecto más preferente de la invención es el uso como agentes de entrecruzamiento de dimetacrilatos o diacrilatos de etilenglicol de diferente longitud de cadena y de fórmula general (IV), así como mezclas de los mismos.



donde:

n es de 3 a 20.

5 R_1 es un hidrógeno o un radical metilo.

Otro aspecto preferente de la invención lo constituye un copolímero de la invención que incluye una cierta cantidad de un agente de absorción UV, como benzofenonas sustituidas y benzotriazoles. Los agentes de absorción UV son compuestos que absorben luz de una longitud de onda inferior a 400 nm. Este compuesto se incorpora a la mezcla de monómeros y queda atrapado en la matriz polimérica una vez que se ha producido la polimerización. Es preferible utilizar un compuesto que aparte de absorber la luz UV sea además polimerizable, de esta manera se evitará el riesgo de lixiviación del agente UV en el medio biológico a largo plazo.

15 Por tanto un aspecto más preferente de la presente invención es utilizar un compuesto de absorción UV polimerizable de la familia de los benzotriazoles como es el metacrilato de 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil]etil.

Otro aspecto de la invención lo constituye un procedimiento de obtención del copolímero de la invención.

- 20 i) Consiste en mezclar los monómeros, agentes de entrecruzamiento y agentes de absorción UV con un iniciador de polimerización radical,
- ii) La mezcla de reacción se desoxigena
- 25 iii) a continuación se somete a tratamiento térmico a una temperatura entre 45-80°C, durante el tiempo necesario hasta alcanzar la conversión total,
- iv) posteriormente el material se somete a un proceso de lavado con un disolvente para eliminar los restos de reacción

30 Un aspecto preferente del procedimiento de obtención del copolímero de la invención es que los compuestos que se mezclan en i) son uno o varios de los monómeros acrílicos derivados de Eugenol en una cantidad comprendida entre un 10-40%-p para maximizar el índice de refracción, uno o varios monómeros hidrófilos acrílicos en una cantidad comprendida entre un 60-90%-p, para maximizar el contenido en agua, también uno o varios agentes de entrecruzamiento en una proporción preferiblemente entre 0-15%-p y agentes de absorción UV en una proporción preferiblemente entre 0,1-5%-p.

40 Un aspecto preferente del procedimiento de obtención del copolímero de la invención es que el iniciador de polimerización radical es el azobis-isobutironitrilo (AIBN) en una proporción entre 0,5-2%.

Un aspecto preferente del procedimiento de obtención del copolímero de la invención es que la mezcla se desoxigena con corriente de nitrógeno.

45 Otro aspecto preferente del procedimiento de obtención del copolímero de la invención es que la mezcla se somete a tratamiento térmico de 60-80°C. durante 48-72 horas.

Un aspecto preferente del procedimiento de obtención del copolímero de la invención es que el lavado se realiza con hexano.

50 Un aspecto más preferente del procedimiento de obtención del copolímero de la invención es una alternativa al lavado con disolvente, en la que el material se somete a un post-curado a una temperatura entre 60-80°C durante 48-96 horas.

55 El post curado es un tratamiento térmico a una temperatura superior a la de reacción con el fin de hacer reaccionar el monómero residual y eliminar algún resto de reacción.

60 De esta forma, por adición de la mezcla de reacción sobre moldes cilíndricos con posterior desmoldeo en el paso iv) del proceso de obtención, se pueden obtener pequeños cilindros o varillas. A partir de las varillas se pueden procesar numerosos discos que tienen cada uno un grosor de aproximadamente 4 mm. Aunque se pueden obtener espesores de discos comprendidos entre 0,5 y 4 mm. Dependiendo del volumen de reacción utilizado. Estos discos son adecuados para la fabricación de lentes oftálmicas.

65 Así, otro aspecto de la presente invención es el uso de un copolímero de la invención en la fabricación de lentes oftálmicas.

Un aspecto preferente de la presente invención es el uso de dichas lentes oftálmicas como lentes intraoculares para su implantación en el tratamiento de cataratas con cirugía mínimamente invasiva.

Descripción de las figuras

Figura 1. Espectros normalizados de ATR-FTIR de copolímeros HEMA-EgMA y HEMA-EEgMA. Se representa transmitancia vs longitud de onda.

Figura 2. Espectros de absorción UV de los monómeros EgMA y EEgMA. Se representa absorbancia vs longitud de onda.

Figura 3. Ensayo de propiedades bactericidas por contacto para los distintos copolímeros frente a cultivos sobre agar de *Streptococcus mutans* CECT 479 y *Escherichia coli* DH5 α . Formación de colonias bajo la superficie de los distintos materiales después de 24 h de cultivo a 37°C. A: PHEMA, B: HEMA-EgMA 80:20, C: HEMA-EgMA 50:50, D: HEMA-EEgMA 80:20 y E: HEMA-EEgMA 50:50.

Ejemplos de realización

Ejemplo 1

Síntesis de copolímeros de metacrilato de 2-hidroxietilo-metacrilato de eugenilo y copolímeros de metacrilato de 2-hidroxietilo-metacrilato de etoxieugenilo

Se preparan copolímeros de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) - metacrilato de eugenilo (EgMA) y copolímeros de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) - metacrilato de etoxieugenilo (EEgMA) a partir de las composiciones en la alimentación indicadas en la tabla I.

TABLA I

Composiciones de la alimentación de los copolímeros sintetizados

Muestra	Composición
	80:20
HEMA-EgMA	70:30
	50:50
	80:20
HEMA-EEgMA	70:30
	50:50

La reacción de copolimerización se realiza en masa vertiendo las correspondientes mezclas de monómeros en moldes cilíndricos de polipropileno y añadiendo respectivamente un 1%-p de azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador radical. Se satura el correspondiente medio de reacción con nitrógeno y se cierra el molde con un tapón. Seguidamente se calienta a 70°C durante 2 h y a continuación a 60°C durante 46 h. Una vez finalizado este tiempo se extraen las muestras que se lavan con hexano bajo agitación durante 24 h. Finalmente se secan a vacío hasta pesada constante. Con este procedimiento se obtienen discos de copolímero de 14,5 mm de diámetro y espesores comprendidos entre 0,5 y 4 mm dependiendo del volumen de reacción utilizado.

Los copolímeros hidrófilos derivados de Eugenol sintetizados en estas condiciones forman redes entrecruzadas que les hacen insolubles en disolventes orgánicos comunes debido a la participación del grupo alilo en la reacción de polimerización. La caracterización estructural de los mismos se realiza por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier por Reflectancia Total Atenuada, ATR-FTIR, en un equipo Perkin-Elmer Spectrum One. Para ello se deposita una muestra del correspondiente copolímero sobre la ventana del equipo ejerciendo una presión controlada sobre el mismo para así asegurar un buen contacto ventana-copolímero. La figura 1 muestra los espectros de estos copolímeros en los que se pueden observar las bandas más características pertenecientes a los grupos funcionales del Eugenol (Rojo L, Borzacchiello A, Parra J, Deb S, Vázquez B, San Román J. "The preparation of high conversion polymeric systems containing eugenol residues and their rheological characterization" J Mater Sci Mater Med DOI 10.1007/s10856-007-3317-x) y las bandas más características del polimetacrilato de 2-hidroxietilo (Brígido Diego R, Salmerón Sánchez M, Gómez Ribelles JL, Monleón Pradas M. "Effect of γ -irradiation on the structure of Poly(ethyl acrylate-co-hydroxyethyl methacrylate) copolímero Networks for biomedical applications" J Mater Sci Mater Med 2007, 18, 693-698).

ES 2 340 241 A1

La medida de la temperatura de transición vítrea (T_g) de los copolímeros se realiza en un calorímetro diferencial de barrido (Perkin Elmer DSC7 conectado a un analizador TAC 7/DX). Para ello, se depositan 15 mg de la muestra seca en el interior de una cápsula de aluminio sellada y se calienta a velocidad constante de 10°C/min con un flujo de N₂ de 50 ml/min en el intervalo de temperaturas de -10 a 200°C. El calibrado de temperaturas del aparato se lleva a cabo con patrones de indio y zinc. La temperatura de transición vítrea (T_g) se toma como el punto medio de la transición de la capacidad calorífica observada en el termograma correspondiente al segundo barrido. Se analizan al menos dos muestras de cada composición. La estabilidad térmica de los copolímeros se evalúa utilizando una termobalanza (TA Instruments TGAQ500). Para ello se registra la pérdida de peso de la muestra sometida a un ritmo de calentamiento constante de 10°C/min entre 40 y 600°C, en atmósfera de N₂. Cada ensayo se realiza por duplicado.

La tabla II muestra los resultados del análisis térmico de los copolímeros HEMA-EgMA y HEMA-EEgMA, donde se puede observar que la T_g aumenta gradualmente a medida que se incorpora el monómero EgMA, y disminuye con el contenido de EEgMA en el copolímero. Esto indica que el monómero EEgMA imparte una mayor flexibilidad al sistema.

De las curvas de degradación se extraen los valores de la temperatura de velocidad de degradación máxima (T_{max}) y la temperatura a la que se produce el 50% de pérdida de peso ($T_{50\%}$) para cada sistema (ver tabla II). Los valores indican que la presencia de cualquiera de los monómeros derivados de Eugenol, incluso en proporciones del 20%-p, imparte mayor estabilidad térmica al sistema. Esto puede ser indicativo de la intervención del resto de Eugenol en el mecanismo de degradación de los copolímeros, que se realiza principalmente por vía radical, actuando como captador de radicales libres debido a su carácter antioxidante.

TABLA II

Valores de temperatura de transición vítrea (T_g), temperatura de velocidad de degradación máxima (T_{max}) y temperatura del 50% de pérdida de peso ($T_{50\%}$) de los copolímeros HEMA-EgMA y HEMA-EEgMA y del homopolímero PHEMA

Muestra	Composición	T_g (°C) ^a	T_{max} (°C)	$T_{50\%}$ (°C)
HEMA-EgMA	50:50	96	437	430
	80:20	92	434	419
PHEMA	100%	89	382	380
HEMA-EEgMA	80:20	83	429	408
	50:50	58	432	424

El grado de hidratación de estos copolímeros se determina sumergiendo la muestra en un tampón borado de pH = 7,3 que se prepara de acuerdo con la composición que se muestra en la tabla III.

TABLA III

Composición del tampón borado de pH=7,3

Componente	Cantidad (g)
NaCl	8,01
H ₃ BO ₃	2,47
Na ₂ BO ₄ 10H ₂ O	0,14
Agua purificada C.s.p.	1000

ES 2 340 241 A1

Se sumergen tres muestras de cada uno de los distintos copolímeros HEMA-EgMA y HEMA-EEgMA, en la disolución tampón y se incuban a 37°C para simular las condiciones fisiológicas. Se extrae la muestra a distintos tiempos, se seca su superficie cuidadosamente con papel de filtro y se pesa hasta alcanzar una pesada constante. A ese tiempo se calcula el porcentaje del grado de hidratación (H) mediante la ecuación siguiente.

$$H(\%) = \frac{P_H - P_s}{P_s} \cdot 100$$

donde P_H es el peso de la muestra hinchada una vez alcanzado el equilibrio; P_s es el peso inicial de la muestra seca.

El índice de refracción de estos copolímeros se determina con un refractómetro ABBE (ZEISS 133988) a una longitud de onda de 589 nm utilizando una lámpara de sodio, tanto en las muestras en estado seco como en las muestras hidratadas una vez alcanzado el equilibrio. Las medidas se hacen a 20°C (n_D^{20}).

Los valores del porcentaje del grado de hidratación se muestran en la tabla IV junto con los valores de los índices de refracción.

TABLA IV

Valores del porcentaje del grado de hidratación y de los índices de refracción de los copolímeros HEMA-EgMA y HEMA-EEgMA

Muestra	Composición	H (%) ^a	n_D^{20} Muestra seca	n_D^{20} Muestra hidratada
HEMA-EgMA	80:20	18,3±0,3	1,520±0,001	1,487±0,001
	70:30	11,3±0,2	1,523±0,001	1,495±0,001
HEMA-EEgMA	80:20	18,0±0,4	1,526±0,001	1,484±0,001
	70:30	15,7±0,4	1,555±0,001	1,503±0,001

El grado de hidratación disminuye con el contenido del monómero derivado de Eugenol en ambos sistemas como consecuencia de su carácter hidrófobo, sin embargo esta disminución es inferior para los copolímeros preparados con un 30%-p del monómero EEgMA.

Las características de humectabilidad superficial de los copolímeros se evalúan mediante medidas de ángulo de contacto en un goniómetro G10 (KRÜS) y utilizando el método de gota en reposo (Sessile Drop). Para ello se toman medidas del ángulo de contacto de un líquido polar (agua destilada, $\gamma_L = 72,8 \text{ mJ/m}^2$) y de un líquido no polar (diyodometano, $\gamma_L = 51,8 \text{ mJ/m}^2$) aplicando entre 8-10 gotas de 5 μl de cada líquido sobre la superficie de cada muestra. La determinación de la tensión superficial se realiza aplicando el método de Owens (Owens DK, Wendt RC. "Estimation of the surface free energy of polymers". J Appl Polym Sci 1969, 13, 1741-1747).

ES 2 340 241 A1

TABLA V

Ángulos de contacto en agua (θ_{H_2O}) y diiodometano ($\theta_{CH_2I_2}$) y valores de la energía superficial del sólido (γ_s) y componente polar (γ_s^p) y dispersiva (γ_s^d), de los copolímeros HEMA-EgMA y HEMA-EEgMA y del homopolímero PHEMA

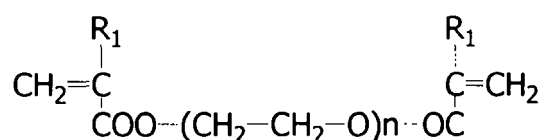
Sistema	Composición	$\theta(H_2O)$	$\theta(CH_2I_2)$	γ_s (mN/m)	γ_s^d (mN/m)	γ_s^p (mN/m)
		[SD]	[SD]	[corr.]		
PHEMA	100:00	46,8	33,8	61,2	42,5	18,7
		[1,1]	[3,4]	[99,6]		
	80:20	75,6	37,2	45,6	40,3	5,3
		[0,9]	[1,3]	[97]		
HEMA-EgMA		85,8	42,5	40,1		
	50:50				38,0	2,1
		[0,9]	[1,6]	[99,5]		
	80:20	76,4	36,6	46,0	41,3	4,7
		[1,0]	[0,2]	[99,5]		
HEMA-EEgMA		75,9	39,3	44,1		
	50:50				39,0	5,2
		[0,8]	[2,9]	[99,7]		

Como puede verse en los resultados de la Tabla V, la introducción de los monómeros EgMA y EEgMA conlleva una disminución de la energía superficial con relación a la del PHEMA (61 mN/m) como consecuencia del carácter hidrófobo de los monómeros derivados de Eugenol. Sin embargo, los copolímeros obtenidos con EEgMA poseen una mayor energía superficial en relación a los obtenidos con EgMA, debido a que presentan una componente polar más elevada, lo que resultará favorable desde el punto de vista de su interacción con el medio biológico.

Ejemplo 2

Síntesis de copolímeros de metacrilato de 2-hidroxietilo-metacrilato de eugenilo en presencia de un agente de entrecruzamiento

Se preparan copolímeros HEMA-EgMA en presencia de diferentes agentes de entrecruzamiento seleccionados de la fórmula general (IV):



Donde:

R_1 es un radical metilo, y

$n=3$, PEGDMA (286)

$n=9$, PEGDMA (550)

n=13-14, PEGDMA (750)

n= 16-17, PEGDMA (875)

Las composiciones en la alimentación se muestran en la tabla VI.

TABLA VI

Composiciones de la alimentación de los copolímeros sintetizados con un agente de entrecruzamiento

MONÓMEROS	Relación de monómeros (%-peso)
HEMA/EgMA	80/20
HEMA/EgMA/PEGDMA (286)	65/20/15
HEMA/EgMA/PEGDMA (550)	65/20/15
HEMA/EgMA/PEGDMA (750)	65/20/15
HEMA/EgMA/PEGDMA (875)	65/20/15
HEMA/EgMA/PEGDMA (875)	70/20/10
HEMA/EgMA/PEGDMA (875)	73/20/7
HEMA/EgMA/PEGDMA (875)	75/20/5

La reacción de copolimerización se realiza en masa vertiendo las correspondientes mezclas de monómeros en moldes cilíndricos de teflón y añadiendo respectivamente un 0,5%-p de azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador radical. Se satura el correspondiente medio de reacción con nitrógeno y se cierra el molde con un tapón. Seguidamente se calienta a 60°C durante 48 h. Una vez finalizado este tiempo, las muestras se extraen y se someten a un post-curado a 60°C durante 72 h. Finalmente se secan a vacío hasta pesada constante. Con este procedimiento se obtienen discos de copolímero de 14,5 mm de diámetro y 3 mm de espesor.

El grado de hidratación de estos copolímeros se determina sumergiendo las muestras en un tampón borado de pH=7,3 cuya composición se describe en la tabla III dentro del Ejemplo 1. Se sumergen tres discos de cada muestra en la disolución tampón y se incuban a 37°C para simular las condiciones fisiológicas. Se extrae la muestra correspondiente a distintos tiempos, se seca su superficie cuidadosamente con papel de filtro y se pesa hasta alcanzar una pesada constante. A ese tiempo se calcula el porcentaje del grado de hidratación (H) mediante la ecuación siguiente.

$$H(\%) = \frac{P_H - P_s}{P_s} \cdot 100$$

donde P_H es el peso de la muestra hinchada una vez alcanzado el equilibrio; P_s es el peso inicial de la muestra seca.

Los valores de hidratación se muestran en la tabla VII. De los valores obtenidos se extrae que agentes de entrecruzamiento con un número de unidades de etilenglicol comprendido entre 16-17, proporcionan un aumento del grado de hidratación en comparación al obtenido para el mismo copolímero en ausencia del mismo. Este aumento es independiente de la concentración de agente en un intervalo comprendido entre 5-15%-p.

TABLA VII

Valores del porcentaje del grado de hidratación de los copolímeros HEMA/EgMA/PEGDMA

5	MONÓMEROS	Relación de monómeros(%-peso)	H (%)	Aspecto del disco hinchado
10	HEMA/EgMA	80/20	18,3	Transparente
	HEMA/EgMA/PEGDMA (286)	65/20/15	13,4	Transparente
15	HEMA/EgMA/PEGDMA (550)	65/20/15	12,1	Transparente
	HEMA/EgMA/PEGDMA (750)	65/20/15	14,8	Transparente
20	HEMA/EgMA/PEGDMA (875)	65/20/15	22,1	Opaco
	HEMA/EgMA/PEGDMA (875)	70/20/10	22,1	Transparente
25	HEMA/EgMA/PEGDMA (875)	73/20/7	22,2	Transparente
	HEMA/EgMA/PEGDMA (875)	75/20/5	22,2	Transparente

30 Ejemplo 3

Determinación de la absorción UV de los monómeros EgMA y EEgMA

35 Se registraron los espectros UV de los monómeros EgMA y EEgMA en diclorometano (10^{-4} M) en un espectrómetro (Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 16). Los espectros que se obtienen se muestran en la figura 2. Se puede observar que estos compuestos presentan máximos de absorción en el intervalo de 250-325 nm.

40 Ejemplo 4

Actividad bactericida de los monómeros EgMA y EEgMA, y de los copolímeros HEMA-EgMA y HEMA-EEgMA

Actividad bactericida de monómeros

45 La actividad bactericida de los monómeros EgMA y EEgMA se determina mediante el método de difusión sobre agar en placa. Como cultivos modelo se usan las cepas *Escherichia coli* (DH5 α) como Gram-negativa y *Streptococcus mutans* (CECT 479), como Gram-positiva. Ambos cultivos se preservan almacenándolos a -80°C en mezclas de glicerina/agua (20% v/v). Se preparan disoluciones de cada monómero en concentración 1 M en DMSO. Además, dado la conocida actividad bactericida del Eugenol (Walsh SE, Maillard JY, Russell AD, Catrenich CE, Charbonneau DL, Bartola RG. "Activity and mechanisms of action of selected biocidal agents on Gram-positive and -negative bacteria". J Appl Microbiol 2003, 94, 240-247) se prepara una disolución de éste que se usa como control positivo. Como control negativo se usan disoluciones de HEMA ya que este monómero no tiene ningún carácter inhibidor. Los medios de cultivo que se usan para el cultivo de los microorganismos son Caldo de corazón y cerebro, BHI, (Laboratorios Difco, USA) y el medio de Luria, LB, que se compone de extracto de levadura (0,5%), trisfona (1%) y NaCl (1%) (Laboratorios Difco, USA). Todos los experimentos se realizan por triplicado.

60 En primer lugar se procede al cultivo de ambas cepas bacterianas por separado en 5 ml de medio BHI durante una noche entera a 37°C, obteniéndose así un cultivo estacionario. Tras ese tiempo, mediante un colorímetro (Boecos-22 Spectrophotometer, Germany) se mide la absorbancia del cultivo estacionario a 600 nm. Para ajustar el valor del número de bacterias viables se determinan el número de unidades formadoras de colonias de suspensiones (UCF) con distintas densidades ópticas, mediante técnicas estandarizadas de conteo sobre placas de medio-agar. Para determinar el número de UCF se preparan diluciones 1/10, 1/100 y 1/1000 de los cultivos estacionarios. Se toman aproximadamente 1,5 ml de ellas y se añaden sobre una mezcla en caliente de medio de cultivo-agar (2%) previamente esterilizado en autoclave. Antes de que la mezcla solidifique, cada mezcla cultivo-agar-medio se extiende sobre tres placas petri y se dejan solidificar siempre en el interior de una cabina de flujo laminar para evitar contaminaciones.

65 El experimento consistente en la preparación de antibiogramas por el método de difusión sobre agar (Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. "Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method". Am J Clin

Pathol 1966, 45, 493-496). Para ello se preparan placas de agar con medio de cultivo LB según se describe arriba, pero sin la adición de ninguna cepa bacteriana. Cuando las placas están frías y el agar endurecido se extienden sobre la superficie de placas diferentes para cada cultivo, con la ayuda de una espátula estéril, las diluciones 1/10 de los cultivos preparados previamente. A continuación se depositan sobre la superficie 5 discos especiales para antibiogramas (Schleicher & Schüll), empapados de las disoluciones a ensayar. Estas disoluciones son el blanco (DMSO), y las correspondientes a los monómeros HEMA, EgMA y EEgMA, así como del Eugenol en DMSO en concentración 1M. Tras esto, las placas se cierran y se cultivan durante 24 horas a 37°C. La actividad inhibitoria de cada compuesto se determina en función de la presencia de halo de inhibición en los alrededores de los discos que indican la ausencia de formación de colonias. Los resultados de este experimento se expresan como diámetro medio del halo en milímetros. El tamaño de los halos medidos para los diferentes monómeros y para el Eugenol, incluyendo los 9 mm de los discos, se recogen en la tabla VI. Se puede observar que ambos monómeros derivados de Eugenol presentan actividad antimicrobiana, siendo ésta mayor para el monómero EEgMA.

TABLA VIII

Halos de inhibición obtenidos para los monómeros HEMA, EgMA y EEgMA y la molécula de Eugenol empapados en disoluciones 1M en DMSO

HALOS DE INHIBICIÓN (mm)					
	BLANCO	HEMA	Eugenol	EgMA	EEgMA
<i>S. mutans</i> (CECT 479)	0	0	22	10	14
<i>E. coli</i> (DH5α)	0	0	25	10	13

Actividad bactericida de copolímeros

La actividad bactericida de los copolímeros HEMA-EgMA y HEMA-EEgMA se determina mediante la técnica de extensión de una colonia sobre placa de agar y determinación de la actividad bactericida de los materiales por inhibición por contacto, ensayo de inhibición por contacto. En este experimento se usan los microorganismos y medios de cultivos descritos en el apartado anterior. Como control negativo se usan discos de PHEMA ya que éstos no poseen ningún carácter inhibitorio.

Para llevar a cabo el experimento se preparan suspensiones trabajo de microorganismos igual que las preparadas en el apartado anterior para los monómeros. A continuación se preparan 9 placas agar-LB y se dejan enfriar en condiciones estériles. De este modo se dispone de tres placas por cada suspensión de trabajo. Una vez frías se depositan sobre cada una de ellas, en posiciones distintas, cinco gotas de 2 µl de las respectivas suspensiones de trabajo de las bacterias. Se dejan absorber dichas gotas sobre el sustrato de agar durante 2 horas para después depositar un disco de cada material. A continuación se deja crecer el cultivo en estufa a 37°C durante 48 h tomándose fotografías de las placas tanto a 24 como a 48 h.

En este ensayo se mide la actividad bactericida del polímero, que no libera sustancias activas formadoras de halos de inhibición, evaluando la inhibición o el retardo del desarrollo de colonias justo en las zonas de contacto directo con la superficie del material. La figura 3 muestra los resultados de este ensayo con los diferentes materiales. Se observa cómo alrededor y por debajo de la superficie de los discos de PHEMA se desarrollan colonias de ambos cultivos. Este desarrollo sin embargo, es cualitativamente menor para todos los copolímeros derivados de Eugenol. Comparando éstos, se observa que los copolímeros derivados de EEgMA muestran un mayor carácter inhibitorio tras 24 h de cultivo que los observados para los copolímeros derivados de EgMA.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol **caracterizado** porque comprende uno o varios monómeros acrílicos derivados de Eugenol y uno o varios monómeros acrílicos hidrófilos.
2. Copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol según reivindicación 1 **caracterizado** porque los monómeros acrílicos derivados de Eugenol son metacrilato de etoxieugenilo (EEgMA) y metacrilato de eugenilo (EgMA).
- 10 3. Copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol según reivindicación 1 **caracterizado** porque los monómeros acrílicos hidrófilos pueden ser: acrilatos y metacrilatos de hidroxialquilo y acrilatos o metacrilatos de polietilenglicol y mezclas de los mismos.
- 15 4. Copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol según reivindicación 3 **caracterizado** porque el monómero acrílico hidrófilo es el metacrilato de 2- hidroxietilo (HEMA).
5. Copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol según reivindicaciones 2 y 4 **caracterizado** por ser: copolímero de metacrilato de eugenilo-metacrilato de 2-hidroxietilo (EgMA/HEMA).
- 20 6. Copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol según reivindicaciones 2 y 4 **caracterizado** por ser: copolímero de metacrilato de etoxieugenilo-metacrilato de 2-hidroxietilo (EEgMA/HEMA).
7. Copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol según reivindicación 1 **caracterizado** porque el copolímero también puede incluir un agente de entrecruzamiento.
- 25 8. Copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol según reivindicación 7 **caracterizado** porque el agente de entrecruzamiento puede ser dimetacrilato o acrilato de polietilenglicol de diferente longitud de cadena.
9. Copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol según reivindicación 1 **caracterizado** porque el copolímero también incluye un agente de absorción de UV que puede ser de las familias de benzofenonas o benzotriazoles.
- 30 10. Copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol según reivindicaciones 9 **caracterizado** porque el agente de absorción UV es un compuesto polimerizable, como el 2-[3-(2H-benzotriazol-2-il)-4-hidroxifenil]etil metacrilato.
- 35 11. Procedimiento de obtención del copolímero acrílico hidrófilo según reivindicaciones anteriores que comprende las siguientes etapas:
 - i) se mezclan los monómeros, agentes de entrecruzamiento y agentes de absorción UV en presencia de un iniciador de polimerización radical,
 - 40 ii) se desoxigena la mezcla de reacción,
 - iii) se somete a tratamiento térmico a una temperatura entre 45-80°C, durante el tiempo necesario hasta alcanzar la conversión total,
 - 45 iv) a continuación, el material se somete a un proceso de lavado con disolvente para eliminar los restos de reacción,
- y está **caracterizado** porque los monómeros utilizados en i) son monómeros acrílicos derivados de Eugenol y monómeros acrílicos hidrófilos.
- 50 12. Procedimiento de obtención del copolímero acrílico hidrófilo según reivindicación 11 **caracterizado** porque los componentes que se mezclan en i) son monómeros derivados de Eugenol en una cantidad comprendida entre un 10-40%-p, en peso, monómeros hidrófilos acrílicos en una cantidad comprendida entre un 60-90%-p, agentes de entrecruzamiento en una cantidad comprendida entre 0-15%-p y agentes de absorción UV en una cantidad comprendida entre 0,1-5%-p.
- 55 13. Procedimiento de obtención del copolímero acrílico hidrófilo según reivindicación 11 **caracterizado** porque el iniciador de polimerización radical es el azobis-isobutironitrilo, AIBN, en una proporción entre 0,5 y 2%-p.
- 60 14. Procedimiento de obtención del copolímero acrílico hidrófilo según reivindicación 11 **caracterizado** porque en ii) la mezcla de reacción se desoxigena con corriente de nitrógeno.
- 65 15. Procedimiento de obtención del copolímero acrílico hidrófilo según reivindicación 11 **caracterizado** porque en iii) el tratamiento térmico es de 60- 80°C. durante 48-72 horas.

ES 2 340 241 A1

16. Procedimiento de obtención del copolímero acrílico hidrófilo según reivindicación 11 **caracterizado** porque en iv) el lavado se realiza con hexano.

5 17. Procedimiento de obtención del copolímero acrílico hidrófilo según reivindicación 11 **caracterizado** porque una alternativa a iv) sería realizar un post-curado sometiendo al material a una temperatura entre 60-80°C durante un tiempo entre 48-96 horas.

10 18. Uso del copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol según reivindicaciones anteriores, en la fabricación de lentes oftálmicas.

19. Uso del copolímero acrílico hidrófilo derivado de Eugenol según la reivindicación 15, en el que las lentes oftálmicas fabricadas son intraoculares y se implantan en el tratamiento de cataratas con cirugía mínimamente invasiva.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

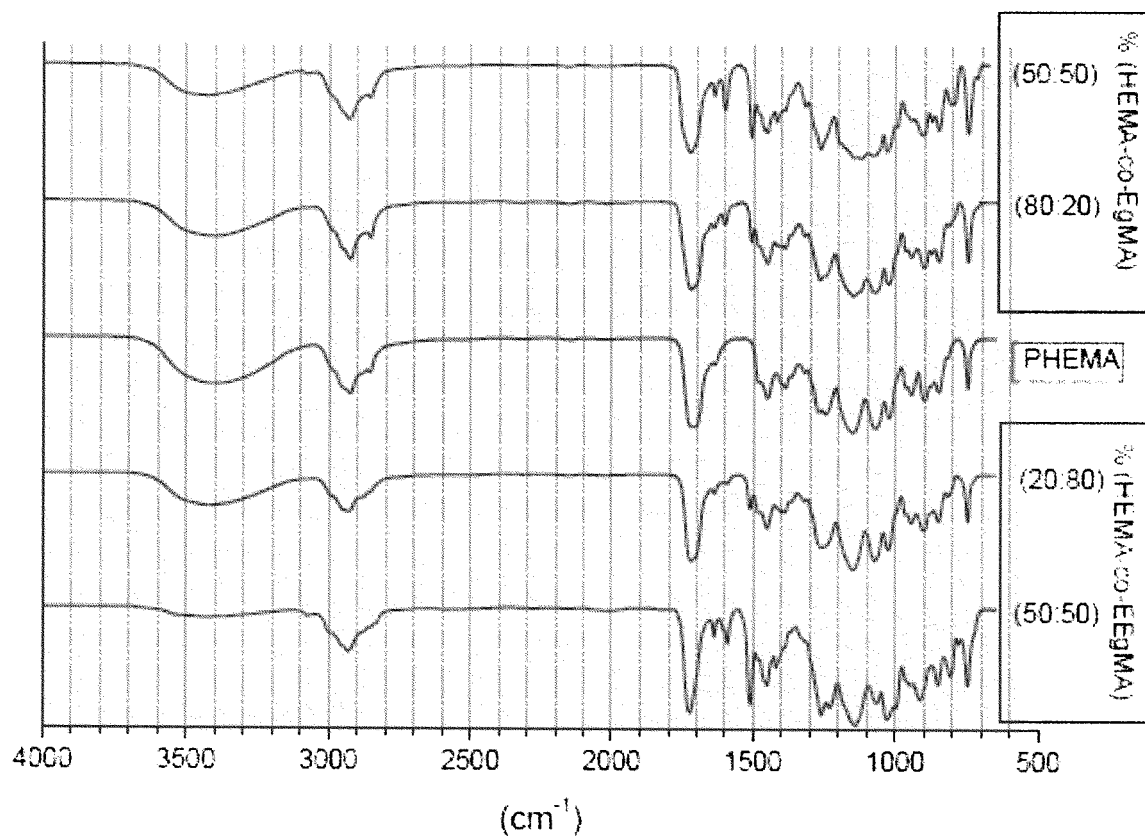


Fig. 1

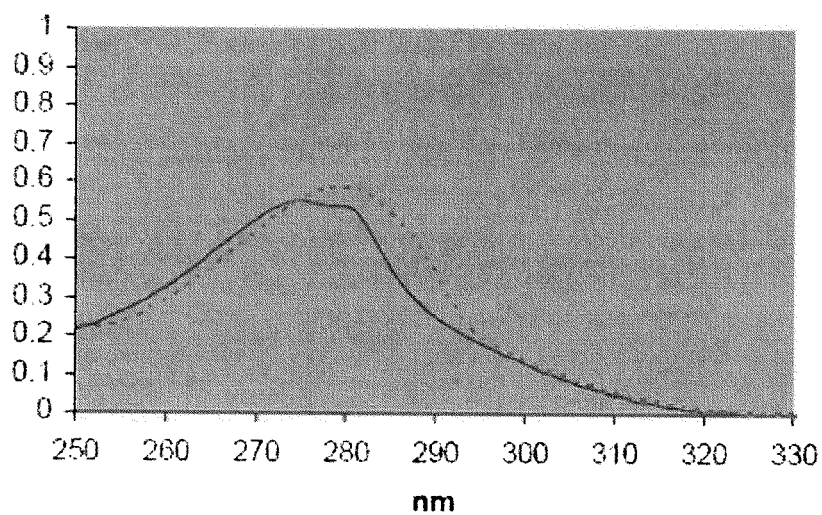


Fig. 2

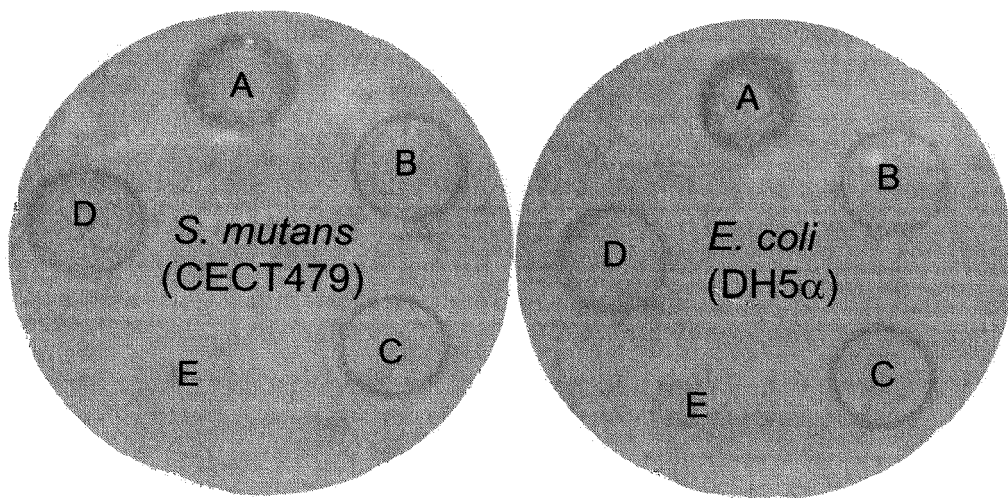


Fig. 3



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 340 241

⑫ Nº de solicitud: 200801479

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 21.05.2008

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2007093662 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS) 23.08.2007, reivindicaciones 14-19.	1-2,9,10
Y		3-8,11-19
Y	WO 0118079 A1 (ALCON UNIVERSAL) 15.03.2001, página 4, líneas 7-29; página 5, líneas 4-33; reivindicaciones 1-8,12-19.	3-8,11-19
A	L. ROJO et al., "The preparation of high conversion polymeric systems containing eugenol residues and their reological characterization", J. Mater. Sci.: Mater. Med., 2008, vol. 19, nº 4, páginas 1467-1477.	1-19
A	L. ROJO et al., "From natural products to polymeric derivatives of "Eugenol": A new approach for preparation of dental composites and orthopedic bone cements", Biomacromolecules, 2006, vol. 7, nº 10, páginas 2751-2761.	1-19
A	WO 2006063994 A1 (PHISIOOL) 22.06.2006, página 3, línea 24 - página 4, línea 20; ejemplos 1,2; reivindicaciones 1-7.	1-19

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

07.05.2010

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C 43/215 (2006.01)

C08F 220/06 (2006.01)

A61F 2/16 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, C08F, A61F, A61L

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI,CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 07.05.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	3-19	SÍ
	Reivindicaciones	1-2	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones		SÍ
	Reivindicaciones	1-19	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2007/093662 A1	2007
D02	WO 01/18079 A1	2001

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a un copolímero acrílico hidrófilo formado a partir de uno o varios monómeros acrílicos derivados de eugenol (metacrilato de eugenilo y metacrilato de etoxieugenilo) y uno o varios monómeros acrílicos hidrófilos (acrilatos o metacrilatos de 2-hidroxialquilo o de polietilenglicol). El copolímero comprende además un agente de entrecruzamiento (acrilato o dimetacrilato de etilenglicol o polietilenglicol) y un agente de absorción UV (benzofenonas, benzotriazoles). La invención también se refiere a la obtención del polímero y al uso del mismo para la fabricación de lentes oftálmicas intraoculares.

El documento D01 se considera el estado de la técnica más próximo a la invención y divulga unos polímeros acrílicos derivados de eugenol y las composiciones que los contienen para su uso en aplicaciones biomédicas, en particular como resinas dentales o para tratamiento de fracturas osteoporóticas. En D01 se divulga la preparación de copolímeros portadores de eugenol a partir de monómeros derivados de eugenol y monómeros acrílicos, en concreto copolímeros de metacrilato de eugenilo-metacrilato de etilo (EgMA/EMA) y metacrilato de etoxieugenilo-metacrilato de etilo (EEgMA/EMA) (ver ejemplo 4 y reivindicaciones 9,14-19). Estos copolímeros se obtienen mediante polimerización radical de los monómeros anteriores en disolución de tolueno, con azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador de polimerización radical y a temperatura de 50-60°C.

En consecuencia, las características de las reivindicaciones 1 y 2 ya son conocidas a la vista de lo divulgado en el documento D01, por lo que esas reivindicaciones no son nuevas ni con actividad inventiva según los art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986.

El problema técnico que plantea la solicitud radica en preparar unos copolímeros hidrófilos acrílicos que sean flexibles y que presenten un elevado índice de refracción, de manera que permitan fabricar lentes intraoculares. La solución propuesta en la solicitud supone preparar unos copolímeros hidrófilos a partir de monómeros acrílicos hidrófilos y monómeros acrílicos derivados de eugenol, lo que les confiere un elevado índice de refracción y además propiedades bactericidas.

La invención difiere de lo divulgado en D01 en que en este caso los copolímeros acrílicos hidrófilos derivados de eugenol incluyen además un agente de entrecruzamiento y un agente de absorción UV, y que las composiciones resultantes se utilizan para fabricar lentes intraoculares.

El documento D02 divulga una composición polimérica particularmente adecuada para fabricar lentes intraoculares, la cual comprende un monómero hidrófilo (met)acrílico, en particular acrilato de 2-hidroxietilo y metacrilato de 2-hidroxietilo, un segundo monómero aril acrílico polimerizable con el primero y con elevado índice de refracción, un agente de entrecruzamiento con varias insaturaciones etilénicas y un agente de absorción UV. El segundo monómero es un compuesto aromático, preferiblemente metacrilato de 2-benciloxietilo, metacrilato de 3-benciloxipropilo o metacrilato de benciloxietoxietilo. El agente de entrecruzamiento puede ser dimetacrilato de etilenglicol o dimetacrilato de óxido de polietileno. El agente de absorción UV es preferentemente un benzotriazol (ver páginas 4-6 y reivindicaciones 1-8,12-19). Estos copolímeros se preparan mezclando los monómeros, el agente de entrecruzamiento y el agente de absorción UV en presencia del iniciador de polimerización radical.

Resultaría obvio para un experto en la materia, sobre todo cuando se va a obtener el mismo resultado, unos copolímeros hidrófilos acrílicos que sean adecuados para fabricar lentes intraoculares como los descritos en la invención, el utilizar monómeros acrílicos derivados de eugenol como alternativos a los que se utilizan en los copolímeros descritos en D02. Por lo tanto, a la vista de lo divulgado en D01 y D02 el objeto de la invención según la reivindicaciones 3-19 se considera que no implica actividad inventiva y no satisfacen el criterio establecido en el art. 8.1 LP 11/1986.